Aus der Strahlentherapeutischen Abteilung und dem
Röntgeninstitut des Städtischen Krankenhauses Moabit
Leiter: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

Wirkungen von 200 R Ganzkörperbestrahlung auf Keimdrüsenfunktionen in utero bestrahlter weiblicher weisser Mäuse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Teichelmann
aus Berlin

1965

Aus der Strahlentherapeutischen Abteilung und dem
Röntgeninstitut des Städtischen Krankenhauses Moabit
Leiter: Professor Dr. med. Rudolf B i r k n e r

WIRKUNGEN VON 200 R GANZKÖRPERBESTRAHLUNG AUF KEIMDRÜSENFUNKTIONEN IN UTERO BESTRAHLTER WEIBLICHER WEISSER MÄUSE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Helmut Teichelmann
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Referent: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

Korreferent: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.5.65

I. EINLEITUNG

A. Die Frage nach den Wirkungen subletaler Dosen ionisierender Strahlen auf die in utero heranreifende Frucht ist in letzter Zeit häufiger Gegenstand klinischer (Literatur bei TRAUTMANN und KRAFT[11]) und experimenteller Untersuchungen (Literatur bei BIRKNER[1], TRAUTMANN, KRAFT, EGNER und HOFFMANN[12]) gewesen. Die den Fruchtschaden betreffenden Experimente, die vorwiegend an Mäusen durchgeführt wurden, berücksichtigten in erster Linie die Präimplantations- und die Hauptorganbildungsperiode, seltener die Wachstumsperiode von Mäuseembryonen bzw. -foeten. Auf die vielfältigen Schäden bzw. Mißbildungen - u.a. am Hirn, den Knochen, den Augen - soll hier unter Hinweis auf die Arbeiten von KRIEGEL und Mitarbeitern[3], BIRKNER[1] sowie TRAUTMANN[8] nicht eingegangen werden. Aus den Mitteilungen dieser Autoren ist, was ganz generell festgestellt sei, zu entnehmen, daß 200 R einmalige, kurzzeitige Ganzkörperbestrahlung mehr oder minder schwere Fruchtschäden verursachen, Schäden, die ganz verschiedenartig sind, je nachdem, in welcher der drei Perioden der Schwangerschaft, ja, an welchem Tag und zu welcher Stunde der Schwangerschaft die Strahlen die Mäusefrucht treffen.

In Zukunft werden, wie aus dem neueren Schrifttum zu entnehmen ist, nicht nur die Wirkungen der Ganzbestrahlungsdosis 200 R, sondern auch die Effekte interessieren, die durch kleinere Strahlendosen als 200 R am Embryo bzw. Foeten hervorgerufen werden. Diese Frage nach den Wirkungen kleiner Strahlendosen - wie sie bei der Arbeit mit ionisierenden Strahlen, vor allem im Bereich der Röntgendiagnostik, sehr strahlenempfindliche Organe treffen können - rückt in jüngerer Zeit immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses, nachdem verschiedenartige ionisierende Strahlungen immer mehr, nicht nur in der Medizin, sondern auch u.a. in Industrie und Technik, angewendet werden (RAJEWSKY[6]). Außer den

Strahlenwirkungen auf die Leibesfrucht interessieren dabei besonders die Schäden, die durch kleine Strahlendosen eventuell am Knochenmark und Blut, sowie den weiblichen und männlichen Keimdrüsen, also an den strahlenempfindlichsten Geweben von Warmblütern hervorgerufen werden. Es liegt auf der Hand, daß gerade die Wirkungen kleiner bzw. sehr kleiner Strahlendosen besonders schwer zu erfassen sind. Auf RAJEWSKYS umfangreiche Schrifttumszusammenstellung, Tabellen und Schemata sei hier verwiesen.

Sichtet man die den Fruchtschaden durch Strahlen, sowie die die Wirkungen kleiner Strahlendosen auf sehr strahlenempfindliche Warmblütergewebe betreffenden Literaturhinweise (RAJEWSKY [6]), gelangt man zu der Feststellung, daß ein sehr wichtiges Kapitel bislang noch nicht bearbeitet worden ist: Die Frage nach den Funktionen der Keimdrüsen solcher Warmblüter, die im Embryonal- oder Foetalstadium in utero ionisierenden Strahlen ausgesetzt worden waren. Es liegt auf der Hand, daß in dieser Arbeit nur ein kleiner Abschnitt dieser umfangreichen Frage behandelt werden kann.

B. Mir wurde die Aufgabe gestellt, mich mit der Frage nach den Funktionen der weiblichen Keimdrüsen solcher Mäuse zu beschäftigen, die am 15. Schwangerschaftstag in utero als Foeten mit 200 R bestrahlt worden waren. Die Röntgenganzbestrahlungsdosis 200 R, einmalig und kurzzeitig auf schwangere Mäuse appliziert, wurde deshalb gewählt, weil

1.) diese Dosis als obere Grenze des subletalen Dosisbereiches angesehen werden darf (TRAUTMANN [8])

2.) das Überleben der schwangeren Muttertiere nach dieser Dosis im allgemeinen gewährleistet ist und

3.) Schäden der in utero bestrahlten Früchte gerade bei dieser Dosis auftreten können (KAVEN [2], BIRKNER [1], TRAUTMANN [8,10]).

Diese Grenzdosis 200 R zu testen ist somit, was den Fruchtschaden an-

langt, von großem praktischen Interesse; vor allem auch, wenn man berücksichtigt, daß Ganzkörperbestrahlungen schwangerer Frauen mit ionisierenden Strahlen heute durchaus vorkommen können. Dann, wenn die Wirkungen von 200 R weitgehend abgeklärt sind, ist es notwendig, auch die Frage nach den Effekten kleinerer Strahlendosen eingehender zu untersuchen.

Der 1. Schwangerschaftstag wurde mit Hilfe des Vaginalpfropf-Verfahrens bestimmt.
Der 15. Schwangerschaftstag wurde als Bestrahlungstag deshalb gewählt, weil die an diesem Tag durch Strahlen gesetzten Fruchtschäden bzw. verursachten Mißbildungen recht gut bekannt sind (KAVEN[2], BIRKNER[1], TRAUTMANN[8]). Wir haben uns hier aber, wie besonders betont sei, weniger mit dem Fruchtschaden an sich, als vielmehr mit der Frage der Keimschädigung der in utero bestrahlten Früchte zu beschäftigen. Die Keimschädigung möchten wir dabei definieren als die Schädigung derjenigen embryonalen, am 15. Schwangerschaftstag in utero bestrahlten weiblichen Keimzellen, die in der Folgezeit möglicherweise zur Befruchtung gelangen.

C. An dieser Stelle ist es notwendig, etwas über die normale Entwicklung des Ovar im Mäuseembryo bzw. -foeten zu sagen. Ich stütze mich dabei auf die Mitteilungen von SNELL[7] in seinem Standardwerk "Biology of the laboratory mouse".

9 bis 11 Tage nach dem Coitus enthalten die Gonaden des Mäuseembryo sogenannte primordiale oder primitive Keimzellen, die sehr zahlreich sind und ein charakteristisches helles Zytoplasma haben. Diese Zellen findet man in männlichen und weiblichen Gonaden, die also in diesem frühen Stadium noch nicht zu unterscheiden sind. Die junge primordiale Eizelle zeigt zahlreiche Mitosen; diese verschwinden bald. 12 bis 14 Tage nach dem Coitus treten die Kerne der meisten Zellen in das Stadium der meiotischen Prophase ein; zum Zeitpunkt der Geburt haben alle Zellen

das Pachytenstadium erreicht. Kurz vor der Geburt sind die ersten, und 3 bis 6 Tage nach der Geburt sämtliche Eizellen von Follikelepithel umgeben. OAKBERG[5] bringt in seiner Arbeit "Irradiation damage to animals and its effects on their reproductive capacity" folgende Aufstellung über die normale Oogenese der Maus:

8	Tage alter Embryo :	Primordiale Keimzellen.
11	Tage alter Embryo :	Die meisten Keimzellen sind in der Germinalleiste.
11-12 1/2	Tage alter Embryo :	Mitotische Teilung.
13-14	Tage alter Embryo :	Beginn der meiotischen Prophase.
	Bei der Geburt :	Die meisten Oozyten sind im Diplotен- und einige im Pachyten-Stadium.

D. Nachdem wir die Frage der embryonalen und foetalen Entwicklung des Mäuseovar in Anlehnung an SNELL[7] behandelt haben, müssen wir uns jetzt mit den Zusammenhängen zwischen der Reifung des Follikels im Ovar und den davon abhängigen in Tube, Uterus und Vagina ablaufenden Epithelveränderungen beschäftigen (ZONDEK und ASCHHEIM[15], TRAUTMANN und MILLIN[13]).

Zunächst ist festzustellen, daß bei in Gefangenschaft gehaltenen Mäusen ein monophasischer Zyklus vorkommt. Die in den Zyklusstadien bei der Laboratoriumsmaus in Ovar, Uterus und Vagina jeweils nachzuweisenden histologischen Befunde sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen. Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit interessieren uns in erster Linie die mittels des Scheidenabstrichverfahrens zu gewinnenden Zellen und die Zugehörigkeit dieser Zellen zum jeweiligen Zyklusstadium, in dem die Maus sich befindet (Tabelle 1).

II. METHODIK

In die Versuche wurden Inzuchtmäuse aus dem Stamm des Röntgeninstitutes und der Strahlentherapeutischen Klinik am Städt. Krankenhaus Moabit, Berlin, genommen. Der erste Schwangerschaftstag wurde, wie betont, mit der Vaginalpfropf-Methode bestimmt.

Tabelle 1: Beziehungen zwischen den in den Genitalorganen der Maus im Proliferationsstadium ablaufenden zyklischen Vorgängen (nach ZONDEK und ASCHHEIM [15])

	Ovarium	Uterus	Scheide	Scheidensekret
Dioestrus Ruhestadium	Corpora lutea früherer Zyklen, kleine - mittelgroße Follikel	Rundes enges Lumen, enge Drüsen, mittelhohes Epithel, dazwischen einige Leukozyten	1. 1Reihe zylindrischer Basallen; 2. 1-2 Reihe polygonaler Zellen; 3. 1(-2)Reihen Schleim sezernierender Zylinderzellen, vereinzelt Leukozyten	Schleim, Leukozyt. Epithelien
Prooestrus Proliferationsphase	Corpora lutea früherer Zyklen, größere Follikel mit einer Follikelhöhe	Uteri im ganzen größer geworden. Lumen mit geschlängelten Konturen, hohe Epithelien und Kernteilungen, reichliche Drüsen, keine Leukozyten	1. 1Reihe Basalzellen darüber; 2. 8-10 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Schicht zu verhoren beginnt; 3. 1(-2)Reihen Schleim enthaltender, aber nicht mehr Schleim sezernierender Zellen, die sich abstoßen. Kernteilungen in den unteren Zellagen.	Epithelien
Oestrus Brunst	Große Follikel mit großer Follikelhöhle, kleine Granulosazellen, umgeben von 2-3 Reihen Thekazellen. Beginn der Corpus luteum-Bildung	Uteri groß. Stark gebuchtetes Lumen, hohe Epithelien, ausgedehnte Drüsenbildung, keine Leukozyten.	1. 1Reihe Basalzellen; 2. 10-12 Reihen polygonaler Zellen (geschichtetes Plattenepithel); 3. Abstoßung der oberen Reihen verhornter Zellen ins Scheidenlumen. In den unteren Lagen noch einige Kernteilg.	Schollen

Fortsetzung Tabelle 1:

	Ovarium	Uterus	Scheide	Scheidensekret
Metoestrus Abbauphase	Junge Corpora lutea	Uteri klein, Lumen wieder eng, rundlich. Epithelien niedrig. Drüsen klein, zwischen den Epithelien massenhaft Leukozyten, die auch in die Epithelien eindringen. Keine Kernteilungen	1. 1 Reihe Basalzellen; 1. die polygonalen Zellen sind von Leukozyten durchsetzt; 3. die Polygonalzellen stoßen sich bis zur Basalschicht ab. Keine Kernteilungen	Leukozyt., Epithelien, Schollen

Die schwangeren weiblichen Tiere wurden am 15. Schwangerschaftstag mit 200 R röntgenganzbestrahlt:

200 kV; Siemens - Reiniger - Stabilipangerät. 1 mm Cu - Filterung, 1,45 Cu HWS. Dosismessung mit Siemens Universal - Dosimeter mit Fingerhutkammer. 100 mm Fokus - Herdabstand, 20 mA Röhrenstrom; 18 R/Min. bzw. 200 R/11 Min. Die Tiere befanden sich während der Bestrahlung in einem mit Luftlöchern versehenen Kasten von der Größe 24 x 30 x 6 cm. Es konnten in dieser Weise jeweils 6 Tiere gleichzeitig bestrahlt werden.

Die in utero so bestrahlten weiblichen Tiere wurden nach der Aufzucht, ohne jemals mit einem Bock in Berührung gekommen zu sein, nach Erlangung der Geschlechtsreife im Alter von 3 Monaten in den Versuch genommen. Bei der Gewinnung des Scheidensekretes wurde nach den Empfehlungen von ZONDEK und ASCHHEIM [15] vorgegangen, die nachgewiesen hatten,

daß tägliche Abstrichkontrollen einen hinreichenden Einblick in den Ablauf von Zyklus und Oestrus der weißen Maus vermitteln. Demgemäß wurden 6 Wochen lang in 24stündigen Abständen tägliche Abstrichkontrollen durchgeführt. Jeden Morgen wurden mit einer abgekühlten Platinöse, die nach jedem Abstrich erneut ausgeglüht wurde, Abstriche vom Vaginalsmear angefertigt und das Sekret auf gereinigte Objektträger ausgestrichen, luftfixiert und mit Methylenblau gefärbt. Bei der anschließenden mikroskopischen Untersuchung wurde die Menge der einzelnen Zellarten bestimmt und mit + Zeichen in einer für jedes Tier besonders angefertigten Tabelle protokolliert. Hierbei ist nach ZONDEK und ASCHHEIM [15] die absolute Zahl der Zellen unwichtig; lediglich die Relation der einzelnen Zellarten zueinander ist von Bedeutung.

Als Beispiel für das Protokollverfahren sei nachfolgende Tabelle 2 angeführt:

Tabelle 2: Protokollbeispiel.

Datum	Epithelien	Schollen	Leukozyten	Schleim
20.3.	-	++++	-	-
21.3.	-	++++	++	-
22.3.	-	-	++++	-
23.3.	+++	-	++	-
24.3.	++++	-	-	-
25.3.	-	++++	-	-
26.3.	-	++++	-	-
27.3.	-	++++	-	-
28.3.	-	+++	++++	-
29.3.	-	-	++++	-
30.3.	-	-	++	+++
31.3.	-	-	-	++++
1.4.	-	-	-	++++
2.4.	++++	-	-	-
3.4.	-	++++	-	-
4.4.	-	++++	+++	-
5.4.	-	-	++++	-
6.4.	++	-	++	-
7.4.	++++	-	-	-
8.4.	++	+++	-	-
9.4.	-	++++	-	-
10.4.	-	++++	-	-
11.4.	-	-	++++	-
12.4.	+	-	++	-
13.4.	+++	-	-	-
14.4.	++++	-	-	-
15.4.	-	++++	-	-
16.4.	-	-	++++	-
17.4.	+	-	+++	-
18.4.	+++	-	+	-
19.4.	++++	-	-	-
20.4.	-	++++	-	-
21.4.	-	++++	-	-
22.4.	-	++++	-	-
23.4.	-	++++	-	-

Nach Beendigung der Abstrichversuche wurden die Protokolle ausgewertet und die einzelnen Stadien, vor allem Zyklus- und Oestrusdauer bestimmt:

Die Zyklusdauer bzw. -länge ist definiert als die Zeit vom Auftreten der ersten Schollen bis zum Tag vor dem erneuten Auftreten von Schollen.

Die Brunstlänge ist die Zeit vom Auftreten der ersten Schollen bis zu ihrem Verschwinden.

Die einzelnen Stadien des Zyklus sind gekennzeichnet durch eine typische Zellzusammensetzung (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zellzusammensetzung während der verschiedenen Zyklusstadien (Scheidenabstriche)

	Epithelien	Schollen	Leukozyten	Schleim
Dieoestrus	+	-	+	++++
Prooestrus	++++	-	-	-
Oestrus	-	++++	-	-
Metoestrus	+	-	++++	-

Entsprechend der überwiegenden Zellart kann man die einzelnen Stadien auch nach dem für sie charakteristischen Zelltyp (wie folgt) benennen:

Prooestrus = Epithelstadium
Oestrus = Schollenstadium
Metoestrus = Leukozytenstadium
Dioestrus = Schleimstadium

Die Abbildungen 1 - 4 vermitteln einen Eindruck von den für die einzelnen Stadien typischen cytologischen Befunden:

Zum Teil I (Einleitung) und zum Teil II (Methodik) dieser Arbeit ist zusammenfassend festzustellen:

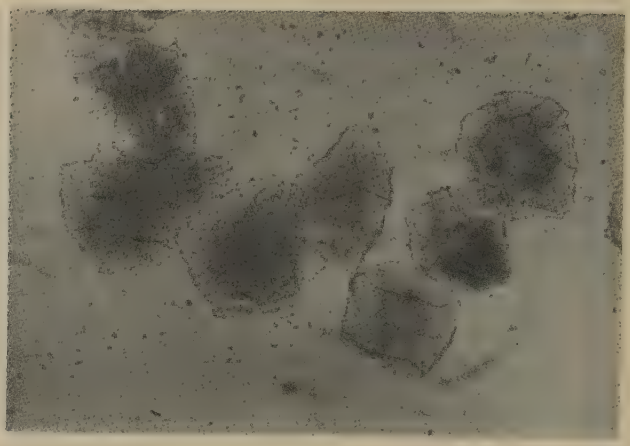

Abb. 1: Brunststadium
Nur Schollen im Vaginalausstrich

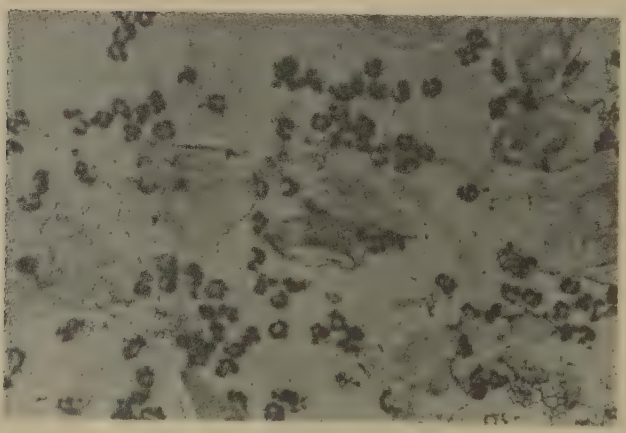

Abb. 2: Übergang zum Metoestrus.
Schollen und zahlreiche Leukozyten

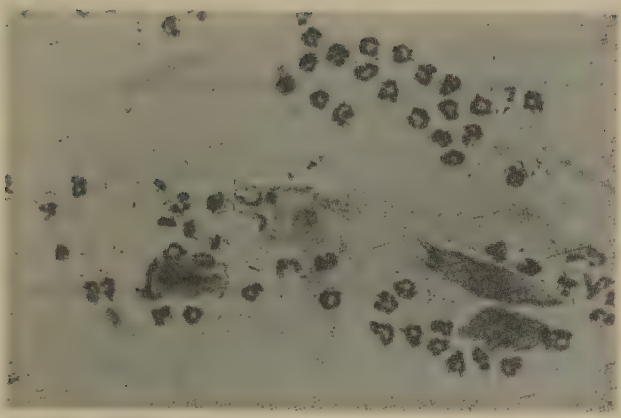

Abb. 3: Übergang vom Metoestrus zum Prooestrus
Leukozyten und einzelne Epithelien

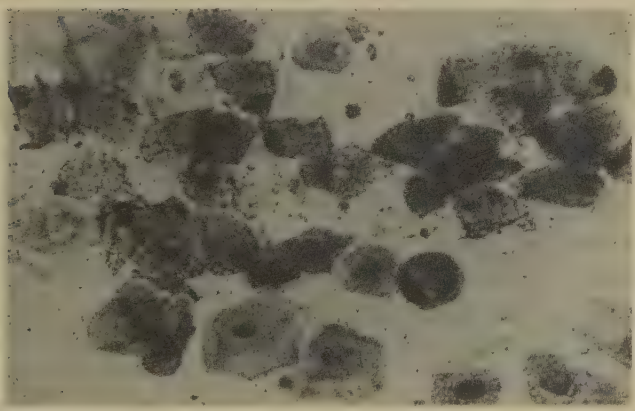

Abb. 4: Prooestrus
Zahlreiche Epithelien

Die Frage nach den Keimdrüsenfunktionen solcher geschlechtsreifer weiblicher weißer Mäuse, die in utero mit subletalen Dosen röntgenganzbestrahlt worden waren, wurde bisher offenbar noch nicht untersucht.
Als Dosis wurden 200 R (einmalig und kurzzeitig appliziert) gewählt.

Diese Dosis 200 R traf die Foeten am 15. Tag ihres intrauterinen Lebens, d.h. bald nach Beginn der meiotischen Prophase der Oogenese.

Die so in utero bestrahlten weiblichen Foeten wurden dann nach der Geburt und nach ihrer Aufzucht im geschlechtsreifen Alter von 3 Monaten Scheidenabstrichversuchen zugeführt. Es wurde die von ZONDEK und ASCHHEIM [15] erarbeitete Methode angewendet.

Diese Methode gibt gute Hinweise auf Eierstocksfunktionen der weißen Laboratoriumsmaus, des für strahlenbiologische Untersuchungen wichtigsten Versuchstieres.

III. ERGEBNISSE

A. Für die Untersuchungen standen 47 am 15. Tag der Schwangerschaft in utero mit 200 R bestrahlte Tiere und 26 unbestrahlte Kontrolltiere zur Verfügung. Es wurden 203 Zyklen bestrahlter Tiere und 143 Zyklen unbestrahlter Kontrollmäuse untersucht und ausgewertet. Die Untersuchungen basieren auf insgesamt 2920 Scheidenabstrichen. Die Daten für die Zyklen der unbestrahlten und bestrahlten Tiere sind aus den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen:

Tabelle 4: Unbestrahlte Tiere (Kontrollen)

Zyklusanzahl	Zykluslänge (in Tagen)	Prozente
-	1	-
-	2	-
8	3	5,6
25	4	17,5
39	5	27,2
22	6	15,4
12	7	8,4
6	8	4,2
3	9	2,1
1	10	0,7
8	11	5,6
9	12	6,3
6	13	4,2
-	14	-
1	15	0,7
1	16	0,7
1	17	0,7
1	18	0,7

Tabelle 5: Bestrahlte Tiere

Zyklusanzahl	Zykluslänge (in Tagen)	Prozente
-	1	-
2	2	1,0
7	3	3,5
27	4	13,3
32	5	15,8
11	6	5,5
13	7	6,4
7	8	3,5
10	9	5,0
11	10	5,5
30	11	14,8
26	12	12,3
15	13	7,4
1	14	0,5
2	15	1,0
3	16	1,5
-	17	-
1	18	0,5
1	19	0,5
-	20	-
1	21	0,5
1	23	0,5
-	24	-
1	25	0,5

Bei den unbestrahlten Kontrolltieren (Tab. 4) findet man, daß der überwiegende Teil (60,1 %) der Zyklen eine Dauer von 4 bis 6 Tagen hat. 27,2 % der Zyklen dauern 5 Tage. Ein zweiter, wesentlich kleinerer Gipfel (16,1 %) der Zykluslänge, liegt bei einer Zyklusdauer von 11 bis 13 Tagen.

Betrachtet man die Zyklen der bestrahlten Versuchstiere (Tab. 5), so dauern hier 15,8 % der Zyklen 5 Tage. Der erste Gipfel (34,6 %) mit einer Zyklusdauer von 4 bis 6 Tagen ist jedoch niedriger als bei den unbestrahlten Kontrollen. Der zweite Gipfel (34,5 %) mit einer Zyklusdauer von 11 bis 13 Tagen ist dagegen wesentlich angestiegen. Er hat fast die gleiche Höhe erreicht wie der erste Gipfel; es ergibt sich eine erhebliche Vermehrung der Gesamtzahl der pathologisch verlängerten Zyklen bei den in utero bestrahlten Tieren (Tab. 6).

Legt man für die Dauer eines normalen Zyklus die Zeit von 4 bis 6 Tagen, für den verlängerten Zyklus die Zeit von 7 bis 8 Tagen und für pathologische Zyklen die Zeit von mehr als 9 Tagen zugrunde (TRAUTMANN und MILLIN [13]), so erhält man folgende Ergebnisse (Tab. 6):

	Zahl der Tiere	Zahl der Zyklen	normale Zyklen 4-6 Tage	verlängerte Zyklen 7-8 Tage	pathologische Zyklen über 9 Tage
am 15. Tag in utero bestrahlt	47	203	39,1%	9,9%	51,0%
unbestrahlte Kontrollen	26	143	65,7%	12,6%	21,7%

Tabelle 6

Der Anteil der pathologisch verlängerten Zyklen (über 9 Tage) ist bei den in utero bestrahlten Tieren im Vergleich zu den unbestrahlten Kontrollen um mehr als das Doppelte angestiegen. Der Prozentsatz pathologisch verlängerter Zyklen bei den Kontrolltieren liegt mit 21,7 % im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite, wie sie aus der Literatur bekannt ist (TRAUTMANN und MILLIN[13]).

Die Untersuchung der 346 Zyklen im Bezug auf die Brunstdauer erbrachte die Ergebnisse der Tabellen 7 und 8 .

Tabelle 7: Unbestrahlte Tiere (Kontrollen)

Zahl der Oestren	Oestruslänge (in Tagen)	Prozent
34	1	23,8
66	2	46,2
30	3	21,0
8	4	5,6
2	5	1,4
-	6	-
1	7	0,7
-	8	-
1	9	0,7
1	10	0,7

Bei den unbestrahlten Kontrolltieren (Tab. 7) dauert die überwiegende Zahl (46,2%) der Oestren 2 Tage. Auch bei den bestrahlten Versuchstieren (Tab. 8) liegt das Maximum (42,4 %) bei einer Brunstdauer von 2 Tagen. Einzelne Oestren dauern in beiden Versuchsreihen bis zu 10 Tagen. Es zeigten sich also hinsichtlich der Brunstdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren.

Tabelle 8: Bestrahlte Tiere

Zahl der Oestren	Oestruslänge (in Tagen)	Prozent
68	1	33,5
86	2	42,4
20	3	9,9
17	4	8,4
4	5	2,0
2	6	1,0
1	7	0,5
3	8	1,4
1	9	0,5
1	10	0,5

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse unter Berücksichtigung der Zeiten für den normalen und den verlängerten Oestrus, sowie die Dauerbrunst (TRAUTMANN und MILLIN[13]) ergibt für die Oestren folgende Übersicht (Tab. 9):

	Zahl d. Oestren	*normale Oestren 1-2 Tage*	*verlängerte Oestren 3-4 Tage*	*Dauerbrunst bis zu 13 Tagen und länger*
am 15. Tag in utero bestrahlt	*203*	*75,9%*	*18,3%*	*5,9%*
unbestrahlte Kontrollen	*143*	*70,0%*	*26,6%*	*3,5%*

Tabelle 9

Die Ergebnisse der Tabelle 9 entsprechen den von TRAUTMANN und MILLIN [13] bereits erhobenen Befunden. Aus den Untersuchungen über die Brunstdauer der Zyklen geht hervor, daß die oben erwähnten gehäuft auftretenden pathologischen Verlängerungen der Zyklusdauer bei den bestrahlten Tieren nicht auf einer Verlängerung der Brunst beruhen.

Eine übersichtlichere graphische Darstellung dieser Verhältnisse an den Zyklen und Oestren sollen die Abbildungen 5 und 6 vermitteln.

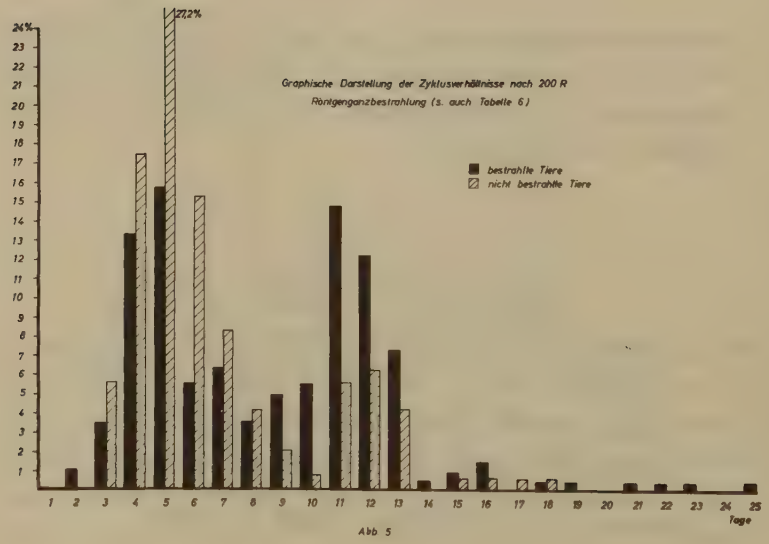

Abb 5

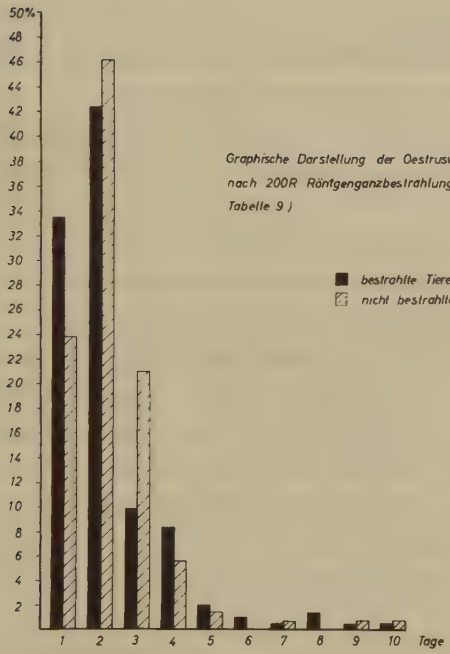
50%
48
46
44
42
40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Tage
Graphische Darstellung der Oestrusverhältnisse nach 200R Röntgenganzbestrahlung (s. auch Tabelle 9)
bestrahlte Tiere
nicht bestrahlte Tiere

Abb. 6

B. Im zweiten Teil der Untersuchungen wurden die am 15. Tag der Schwangerschaft in utero mit 200 R bestrahlten weiblichen Tiere mit unbestrahlten geschlechtsreifen Böcken gepaart und etwaige Auswirkungen der in utero-Bestrahlungen auf die Nachkommenschaft untersucht. Zur Kontrolle wurden nicht bestrahlte weibliche Tiere mit nicht bestrahlten Böcken gepaart.

Es wurden die weiblichen Tiere zweimal belegt und zwei Würfe untersucht. Hierbei wurden folgende Befunde erhoben:

Tabelle 10

		nicht belegte Tiere	Zahl der Jungtiere	Wurfgröße	Totgeburten	Tote Muttertiere
am 15. Tag in utero bestrahlt	I. Wurf	16,6%	261	6,5	11,1%	-
	II. Wurf	18,7%	251	6,9	0,7%	8,3%
unbestrahlte Kontrollen	I. Wurf	10,0%	159	8,8	4,4%	-
	II. Wurf	10,0%	138	7,6	1,4%	-

Die Ergebnisse der Tabelle 10 zeigen statistisch signifikante Unterschiede (berechnet nach KOLLER [+]) zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren nur in Bezug auf die Wurfgrößen. Die mittlere Wurfgröße der bestrahlten Tiere ist im I. und II. Wurf signifikant kleiner als bei den Kontrollen.

Bei der Betrachtung der Tabellen 6 und 9 sowie der Abbildungen 5 und 6 stellen wir folgendes fest:

1.) Röntgenganzbestrahlungen mit 200 R bewirken keine Veränderungen an den Oestren (Tabelle 9, Abbildung 6).

2.) Demgegenüber sind deutliche Veränderungen der Zyklusdauer nach 200 R Ganzkörperbestrahlungen zu erkennen (Tabelle 6, Abbildung 5). Es treten nach Bestrahlungen gegenüber den Kontrollen erheblich vermehrt pathologische Zyklen (über 9 Tage) in Erscheinung.

3.) Die mittlere Wurfgröße der bestrahlten Muttertiere (I. und II. Wurf) war signifikant kleiner als die der nicht bestrahlten Muttertiere.

IV. BESPRECHUNG

Unsere Untersuchungen wurden in der Absicht durchgeführt, festzustellen, ob 200 R Ganzkörperbestrahlung, am 15. Schwangerschaftstag auf Mäusefoeten appliziert, Störungen der Eierstocksfunktion bewirken. Zwecks Prüfung der Eierstocksfunktion wurden die in utero mit 200 R bestrahlten Tiere in Scheidenabstrichversuchen nach ZONDEK und ASCHHEIM [15] genommen. Dieses kürzlich von TRAUTMANN und

[+] KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 3. Auflage (Steinkopf - Darmstadt, 1953).

MILLIN [13] für strahlenbiologische Untersuchungen empfohlene Verfahren gestattete es, wie betont, festzustellen, daß 200 R Ganzkörperbestrahlungen Zyklus-, aber keine Oestrusstörungen hervorrufen. An den I. und II. Würfen von mit 200 R in utero bestrahlten Foeten, deren Fertilität nach Erlangen der Geschlechtsreife überprüft wurde, wurde eine Verkleinerung der Wurfgröße beobachtet.

In einer Mitteilung berichtet TRAUTMANN [14] über die Wirkungen von 200 R Röntgenganzkörperbestrahlung auf den Zyklus und Oestrus geschlechtsreifer weiblicher weißer Mäuse. Er fand bei seinen Versuchen keine Veränderungen und gelangt zu der Feststellung, "daß eine nennenswerte Beeinflussung des ovariellen Zyklus durch 200 R Röntgenganzkörperbestrahlung nicht eintritt, wenn die Ganzkörperbestrahlungen geschlechtsreife weiße weibliche Mäuse ..... treffen."

Wenn in den hier vorgelegten Versuchen demgegenüber Zyklusstörungen gefunden wurden, die wir auf die Strahleneinwirkung zurückführen dürfen, können wir sagen, daß offenbar die in utero bestrahlten weiblichen Keimdrüsen strahlensensibler sind als die Keimdrüsen erwachsener weiblicher Tiere. Einschränkend ist natürlich zu betonen, daß hier nur von den Funktionen der weiblichen Keimdrüsen gesprochen wird, die wir an Hand von Scheidenabstrichen erfassen können. Die deutliche Vermehrung pathologisch verlängerter Zyklen in unseren Versuchen und die gleichlaufende Verminderung von Tieren mit normaler Dauer des Zyklus ist verursacht durch eine wohl auf die Bestrahlung zurückzuführende Verlängerung des Epithelstadiums, ein Ereignis, das man als Ausdruck einer strahlenbedingten Ovarialinsuffizienz ansehen kann.

Berücksichtigt man das Schrifttum, gelangt man zu der Feststellung, daß die Frage nach den Wirkungen sehr großer oder großer Strahlendosen auf den Zyklus von geschlechtsreifen Warmblütern schon relativ oft aufgeworfen worden ist. Untersuchungen über Zyklus - oder Oestrusveränderungen bei geschlechtsreifen Warmblütern nach subletalen Strahlen-

dosen, haben wir kaum gefunden (Literatur bei TRAUTMANN [14]). Über das in dieser Arbeit angeschnittene spezielle Problem haben wir Hinweise im Schrifttum nicht finden können. Außerdem ist festzustellen, daß wohl auch die Herabsetzung der mittleren Wurfgröße in utero bestrahlter Weibchen der Ausdruck eines Keimschadens ist.

Nochmals sei darauf hingewiesen, daß es sich bei den hier dargestellten Experimenten weniger um die Frage eines Fruchtschadens als um die Frage eines etwaigen Schadens der wohl besonders strahlenempfindlichen Eierstocksfunktionen der in utero heranreifenden Frucht handelt. Wir beschäftigten uns damit direkt mit dem Gebiet der Keimschädigung.

ZUSAMMENFASSUNG

Schwangere weiße Mäuse wurden am 15. Tag der Gravidität mit 200 R röntgenganzbestrahlt. Es wurden von den als Foeten bestrahlten weiblichen Tieren nach Erlangung der Geschlechtsreife täglich Scheidenabstriche abgenommen und ausgewertet: 203 Zyklen bestrahlter und 143 Zyklen unbestrahlter Tiere, insgesamt fast 3000 einzelne Scheidenabstriche.

Wir fanden eine Vermehrung von pathologisch verlängerten Zyklen um mehr als das Doppelte bei den in utero als Foeten bestrahlten Tieren. Diese Verlängerung der Zyklen ist auf eine Verlängerung der jeweiligen Epithelstadien zurückzuführen. Die Zyklen in utero bestrahlter weiblicher weißer Mäuse reagieren somit auf ionisierende Strahlen deutlich empfindlicher als die Zyklen erwachsener Tiere. Die Brunstdauer wurde durch die Strahlen nicht beeinflußt.

Untersucht wurden außerdem die ersten und zweiten Würfe der in utero bestrahlten Weibchen, die von unbestrahlten männlichen Tieren belegt worden waren. Es zeigte sich, daß die mittlere Wurfgröße der bestrahlten Muttertiere signifikant kleiner ist als die der Kontrollen (berechnet nach KOLLER).

LITERATURVERZEICHNIS

1)	BIRKNER, R.:	Strahlenther. 106 (1958) : 335
2)	KAVEN, A.:	Zschr. menschl. Vererb.-Konstitut.-Lehre 22 (1938) : 328
3)	KRIEGEL, H., H. LANGENDORFF und K. SHIBATA:	Strahlenther. 119 (1962) : 119
4)	NÜRNBERGER, L.:	Strahlenther. 24 (1927) : 125, ders. Strahlenther. 37 (1930) : 432
5)	OAKBERG, E. F.:	Suppl. to J. of Dairy Science 43 (1960) : 54
6)	RAJEWSKY, B.:	Strahlendosis und Strahlenwirkung Tafeln und Erläuterungen, Unterlagen für den Strahlenschutz. Thieme - Verlag, Stuttgart, 1954
7)	SNELL, G.D.:	Biology of the laboratory mouse, Dover publications, inc. New York, 1941
8)	TRAUTMANN, J.:	Strahlenther. 114 (1961) : 535
9)	ders.:	Berl. Med. 11 (1960) : 183
10)	ders.:	Habilitationsschrift, Berlin 1961
11)	TRAUTMANN, J. und C. KRAFT:	Med. Klinik 56 (1961) : 465
12)	TRAUTMANN, J., C. KRAFT, B. HOFFMANN und D. EGNER:	Med. Klinik 56 (1961) : 861
13)	TRAUTMANN, J. und G. MILLIN:	Strahlenther. 118 (1962) : 62
14)	TRAUTMANN, J.:	Strahlenther. 122 (1963) : 552
15)	ZONDEK, B. und S. ASCHHEIM :	Klin. Wschr. 5 (1926) : 979

Herrn Professor Dr. Rudolf Birkner möchte ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Hilfe, die mir in seiner Klinik zuteil wurde, danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Trautmann für seine wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Durchführung dieser Untersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 2. März 1937 wurde ich in Berlin geboren. In Berlin-Staaken besuchte ich die Volksschule bis zur 7. Klasse und anschließend die Freiherr - vom- Stein - Schule in Berlin-Spandau. Dort bestand ich im März 1957 meine Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1957 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium. Nach 3 Semestern wechselte ich die Universität und studierte 2 Semester an der Justus-Liebig-Universität in Giessen. Dort bestand ich im November 1959 das Physikum. Anschließend kehrte ich nach Berlin zurück und setzte mein Studium an der Freien Universität Berlin ohne Unterbrechung fort. Am 24.5.1963 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen.

Von Juni 1963 bis August 1963 war ich am Pathologischen Institut und anschließend für 10 Monate auf der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Spandau als Medizinalassistent beschäftigt. Jetzt arbeite ich auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Spandau.

Photodruck der Photo Copie GmbH.